

DOCKET NO.: 264288US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Hana STEPANKOVA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/CZ03/00058

INTERNATIONAL FILING DATE: October 21, 2003

FOR: A METHOD OF PRODUCTION OF

(-)-(S)-3-[1-(DIMETHYLAMINO)ETHYL]PHENYL-N-ETHYL-N-METHYLCARBAMATE

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313


Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Czech Rep.	PV-2002-3555	24 October 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/CZ03/00058. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

Rec'd PCT/PTO 07 FEB 2005
CZ 03/58 #3

REC'D 29 OCT 2003	
WIPO	PCT

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
LÉČIVA, A.S., Praha, CZ

podal(i) dne 24.10.2002

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2002 - 3555

a že připojený popis a 0 výkres(y) se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.

Za předsedu: Ing. Jan Mrva



Praze dne 16.9.2003



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Způsob výroby (-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-N-ethyl-N-methylkarbamátu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby (-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-N-ethyl-N-methylkarbamátu, označovaného též jako rivastigmin.

Dosavadní stav techniky

(-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-N-ethyl-N-methylkarbamát (dále rivastigmin) je popsán v přihlášce vynálezu CS zn. PV 1991-4110 jakožto látka, která vyvolává selektivní inhibici acetylcholinesterázové aktivity v mozku. Tato vlastnost ji spolu s dobrou snášenlivostí lidským organismem, možností podávat ve formě tablet (perorální účinnost) a dlouhodobým účinkem předurčuje k použití na léčbu poruch spojených s poruchou cholinergního systému – zejména Alzheimerovy choroby.

Racemický 3-[1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-N-ethyl-N-methylkarbamát (dále racemický rivastigmin), jakožto látka s možným účinkem proti Alzheimerově chorobě, byl popsán v patentu EP 193 926. Způsob jeho výroby spočíval v reakci m-hydroxyfenylethyl-dimethylaminu s karbamoylhalogenidem.

V citované přihlášce CS PV 1991-4110 je na pokusech „in vitro“ i „in vivo“ prokázáno, že opticky aktivní (S)-isomer je podstatně účinnějším a selektivnějším inhibitorem acetylcholinesterázy než racemická směs obou isomerů.

V citované přihlášce je popsán postup přípravy rivastigminu z racemické směsi spočívající v přípravě diastereoisomerních solí s kyselinou (+)-O,O-di-(p-toluyloxy)-D-vinnou a jejich rozdělení krystalizací. (S)-enantiomer rivastigminu byl uvolněn ze získané soli roztokem hydroxidu sodného.

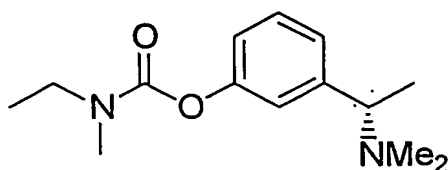
Zásadní technologická nevýhoda tohoto postupu spočívá v tom, že se optické štěpení provádí až v závěrečném stupni syntesy. To znamená, že minimálně 50 % připraveného racemického rivastigminu (tj. (R)-enantiomer)) představuje nevyužitelný odpad; prakticky je tento odpad

podstatně větší, protože optické štěpení nikdy nerozdělí enantiomery kvantitativně. Tím je celkový výtěžek synthesesy nízký, a celý proces je ekonomicky nevýhodný.

Nyní se ukázalo, že při optickém štěpení meziproductů (tj. provedení této operace v ranějším stadiu výroby) a provedení koncového stupně s opticky aktivní látkou lze získat (S)-rivastigmin s velmi dobrým výtěžkem, při zachování jeho vysoké analytické čistoty.

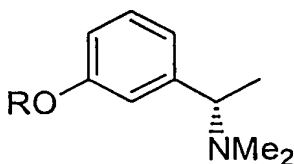
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je způsob výroby (-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-N-ethyl-N-methylkarbamátu (rivastigminu) vzorce I



(I)

vycházející z opticky aktivního derivátu fenylethyl(dimethyl)aminu obecného vzorce II

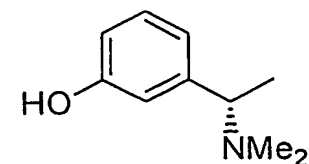


(II)

kde R je vodík nebo C1-C5 alkyl.

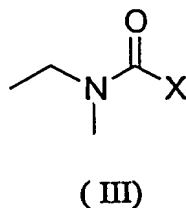
Dalším stupněm může být převedení rivastigminu na jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl jakou je například tartrát.

S výhodou se provádí reakce s (-)-(S)-aminofenolem vzorce IV



(IV)

který se účinkem silné base v inertním rozpouštědle převede na fenolát a poté nechá reagovat s karbamoylhalogenidem vzorce III



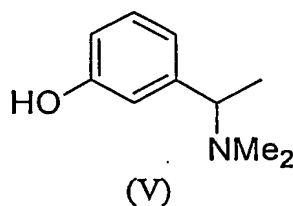
kde X je odstupující skupina.

Jako silnou basi je možno použít hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, nebo alkyl-lithiové sloučeniny, jako je například butyllithium. Inertní rozpouštědlo se s výhodou volí ze skupiny dialkyletherů, jako je například tetrahydrofuran nebo 1,2-dimethoxyethan.

Opticky aktivní (-)-(S)-aminofenol lze získat z opticky aktivního (S)-fenylethyl(dimethyl)-aminu vzorce II, kde R je C1-C5 alkyl, O-dealkylační reakcí.

O-Dealkylační činidla je možno volit mezi silnými kyselinami, jako je například kyselina bromovodíková, nebo mezi halogenidy boru, jako je bromid boritý.

Jiná možnost je příprava racemického aminofenolu vzorce V



a jeho následné štěpení.

Štěpení je možno provést dělením stereoisomerů vzniklých reakcí s opticky aktivní kyselinou, jejímž vhodným příkladem je kyselina (+)-(S)-kafr-10-sulfonová.

Příklady provedení vynálezu

Podstata vynálezu je blíže osvětlena na následujících příkladech.

Příklad 1

Příprava (S)-(-)-Rivastigminu: štěpením racemického rivastigminu kyselinou (+)-O,O'-ditoluylovinnou

49,6 g racemického rivastigminu báze se rozpustí ve 100 ml methanolu a k tomuto roztoku se přidá roztok 75,8 g kyseliny (+)-O,O'-ditoluylovinné v 200 ml methanolu. K čirému roztoku se za míchání postupně přidá 150 ml vody. Roztok se zakalí a v chladu počne krystalovat. Získá se 81,3 g požadované soli jako bílých krystalů o t.t. = 145-147 °C.

Uvedené množství prvního podílu krystalů se rekrystaluje ze směsi 200 ml methanolu a 100 ml vody. Získá se druhý podíl krystalů (49,6 g, t.t.= 155-156°C), který se znovu rekrystaluje ze směsi (methanol:voda (2:1), 200 ml). Získá se 39,0 g třetího podílu o t.t.= 159-162 °C, který se rekrystaluje z 150 ml uvedené směsi rozpouštědel a izoluje se konečný čtvrtý podíl krystalů (33,0 g, t.t.= 156-7 °C), což je 26,9% teoretického množství, $[\alpha]_D = +78,5^\circ$ (c=1, ethanol).

Uvolnění base

Sůl S-(-)-rivastigminu s kyselinou (+)-O,O'-ditoluylovinnou (33,0 g) se pomalu přidává do dobře míchané směsi 150 ml dichlormethanu a 150 ml 1N roztoku NaOH. Po rozpuštění veškeré hmoty se vrstvy oddělí, dichlormethanová vrstva se dvakrát extrahuje 100 ml vody, suší síranem hořečnatý. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se vakuově destiluje (t.v.= 135-8 °C, 0,3 torr). Získá se 10,72 g bezbarvého oleje, což je 85 % teoretického výtěžku ($[\alpha]_D = -24,5^\circ$; c=3,5, methanol). Obsah R-(+)- enantiomeru ve vzorku = 5,5 % (kapilární elektroforéza).

Příprava S-(+)-rivastigmin hydrogentartrátu

9,0 g rivastigminu báze a 5,4 g kyseliny L-(+)-vinné se za tepla a míchání rozpustí v 25 ml ethanolu a čirý roztok se sráží přídatkem ethylacetátu (125 ml). Vzniklá směs se nechá zchladnout na +5 °C. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí ethylacetátem. Vznikne 12,9 g požadovaného rivastigmin hydrogentartrátu (tj. 89,6 % teoretického výtěžku) o t.t.= 124-126 °C.

Příklad 2 Příprava S)-(-)-rivastigminu: štěpením látky V

Příprava 1-m-(methoxyfenylethyl)dimethylaminu (II, R= -Me)

Pod inertem (N_2 , argon) se k roztoku 75,5 g dimethylaminu v 1,5 l ethanolu vychlazenému na 10 °C v lázni voda led, který je umístěn v 6-litrové tříhrdlé baňce opatřené KPG míchadlem, přívodem a odvodem inertu a teploměrem, se přilije pomalu 0,5 l isopropoxidu titaničitého (5 minut) a nakonec 148,4 g 3-methoxyacetofenonu (5 minut). Přídavek isopropoxidu je mírně exotermní. Výsledná teplota reakční směsi po přidání dosahuje 35 °C. Reakční směs se pak míchá za teploty místnosti 9 až 10 hodin. Během reakční doby se mírně zakalí. Po této době se k reakční směsi přidá pomalu a opatrně 56,6 g borohydridu sodného. Doba přidávání cca 2 hodiny. Reakční směs houstne na kaši a pění a je třeba ji velmi intenzivně míchat. Teplota se udržuje mírným chlazením ledem od 25 °C do 30 °C. Při podchlazení reakční směsi pod 20 °C vzniká při přidávání borohydridu hustá obtížně míchatelná pěna. Po přidavku borohydridu se vzniklá bílá kaše míchá 10 až 12 hodin za teploty místnosti. Po této době se zastaví přívod inertu a do reakční směsi opatrně přilije (během 10 minut) 800 ml vodného roztoku hydroxidu amonného (2:1). Výsledná směs se míchá 20 minut. Jemné bílé krystaly anorganiky* se odsají a dobře promyjí methanolem (cca 1 l). Na rotační vakuové odparce se z filtrátu odpaří veškerý alkoholický podíl (lázeň 40 °C, 20 torr). Odparek se naředí 1000 ml vody a extrahuje se 3x 330 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se jednou promyjí 100 ml vody a extrahují se 3x 200 ml kyseliny chlorovodíkové (5:2). Kyselé vodné podíly se spojí a zalkalizují 20% NaOH (cca 1 l) na pH 12 až 14 a extrahují se 3x 300 ml ethylacetátu. Organický podíl se promyje 100 ml vody a 150 ml solanky. Suší se bezvodým síranem sodným. Sušidlo se odfiltruje a filtrát se do sucha odpaří na rotační vakuové odparce (lázeň 40 °C, 20 torr). Surový produkt se předestiluje a získá se cca 60 % požadovaného produktu jako bezbarvého oleje.

b.v.= 68 °C při 3 mm, 108 °C při 6 mm

Příprava racemického 3-(1-dimethylaminoethyl)fenolu (V)

94 g 1-m-(methoxyfenylethyl)dimethylaminu se rozpustí v 285 ml azeotropické kyseliny bromovodíkové a výsledný roztok se refluxuje za míchání pod zpětným chladičem 12 hodin

(teplota v lázni 145-150 °C). Během varu reakční směs ztmavne. Roztok se pak ponechá zchladnout na teplotu místnosti. Přebytečná bromovodíková kyselina se odpaří na rotační vakuové odparce (teplota lázně 45 °C, tlak v aparatuře 15 torr) a odparek se rozpustí ve 200 ml vody. Roztok se extrahuje 3x 100 ml ethylacetátu. Vodný podíl se pak za míchání (pění) postupně alkalizuje nasyceným roztokem uhličitanu sodného. Roztok se mléčně zakalí a extrahuje se 3x 200 ml ethylacetátu. Ethylacetátový podíl se 1x vytřepe vodou, 1x solankou a suší se bezvodým síranem hořečnatým. Před filtrací sušidla se k němu přidá aktivní uhlí a sušidlo i s uhlím se odfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří na rotační vakuové odparce na viskozní olej, který stáním ztuhne. Získá se 71,0 g požadovaného produktu (81,9% teorie) v čistotě 96,9 % (GC).

Příprava S-(-)-3-(1-dimethylamino)fenolu štěpením racemického aminofenolu ekvimolárním množstvím kyseliny S-(+)-kafr-10-sulfonové

Do 1-litrové kulaté baňky s magnetickým míchadlem se předloží roztok fenolu v ethylacetátu (83,5 g (0,505 mol) v 500 ml ethylacetátu) a k němu se přilije za tepla připravený roztok S-(+)-kafr-10-sulfonové kyseliny (117,4 g (0,505 mol) v 250 ml bezvodého ethanolu). Roztok se naočkuje a ponechá se stát v lednici (+5 °C) do druhého dne. Začnou vypadávat krystaly kafrsulfonátu fenolu. Vyloučené krystaly se odsají přes fritu a ponechají se proschnout na vzduchu do druhého dne.

- 1) Získá se 82,2 g bílých krystalů o t.t. = 165-171 °C, které se rozpustí ve 190 ml absolutního ethanolu za refluxu. Za tepla se přidá 380 ml ethylacetátu a krystaluje se podle výše uvedeného postupu.
- 2) Získá se 64,1 g bílých krystalů o t.t. = 174-176 °C, které se rozpustí za refluxu ve 150 ml ethanolu (absol.) a za tepla se přidá 300 ml ethylacetátu.
- 3) Získá se 56,5 g bílých krystalů o t.t. = 177-179 °C, které se rozpustí za refluxu ve 130 ml ethanolu (absol.) a za tepla se přidá 260 ml ethylacetátu.
- 4) Získá se 51,6 g bílých krystalů o t.t. = 179-181 °C tj. 25,7 % teoretického množství.

Příprava S-(-)-3-(1-dimethylamino)fenolu štěpením racemického aminofenolu 0,6 molárním množstvím kyseliny S-(+)-kafr-10-sulfonové

100 g (0,605 mol) racemického aminofenolu se rozpustí za míchání a refluxu v 600 ml ethylacetátu. Roztoku se za míchání a při teplotě 70 °C přidá roztok kyseliny S-(+)-10-

kafrsulfonové (84,3 g (0,363 mol) ve 125 ml bezvodého ethanolu). Roztok se naočkuje, za míchání se nechá zchladnout na teplotu místnosti, ochladí se solankou na -10 až -15°C a za vyloučení vzdušné vlhkosti se ponechá krystalovat nejméně 12 hodin. Vyloučený první podíl krystalů se odsaje a suší na vzduchu.

- 1) Získá se 95,0 g bílých krystalů o t.t.= $173-175^{\circ}\text{C}$, které se rozpustí za refluxu a míchání ve 175 ml ethanolu a při teplotě roztoku mezi $60-70^{\circ}\text{C}$ se přidá 350 ml ethylacetátu. Kafrsulfonát začne krystalovat se ponechá krystalovat při teplotě -5 až -10°C nejméně 12 hodin. Vyloučený podíl se odsaje, promyje se 2x 50 ml ethylacetátu a suší se na vzduchu.
- 2) Získá se 79,5 g druhého podílu o t.t. $176-178^{\circ}\text{C}$, který se opět rekrystaluje ze směsi ethanol: ethylacetát (150 ml:300 ml) výše uvedeným způsobem. Po promytí 2x 50 ml ethylacetátu se produkt volně suší.
- 3) Získá se třetí podíl o t.t.= $177-179^{\circ}\text{C}$ v množství 74,6 g, což je 31,0 % teorie.

Uvolnění S-(-)-aminofenolu (IV)

Do 10-l silnostěnné kádinky, ve které bylo umístěné KPG míchadlo, byly předloženy 4 litry vody. K nim byl přisypáno 250 g uhličitanu sodného a za míchání rozpuštěno. K roztoku byly za míchání po částech přidávány krystaly kafrsulfonátu (517,5 g). Po asi polovině přidaného množství byly ke směsi přility 2 litry dichlormethanu. Za stálého míchání byl přidán zbytek kafrsulfonátu. Doba přidávání byla cca 0,5 hodiny. Výsledná směs byla míchána ještě 0,5 hodiny. Vrstvy byly pak odděleny v 10-litrové dělicí nálevce. Vodný podíl byl extrahován 2x 1,5 litrem dichlormethanu. Spojené organické podíly byly extrahovány 1,5 litrem vody a sušeny 600 g bezvodého síranu sodného. Sušidlo bylo pak odfiltrováno a filtrát byl odpařen k suchu. Výsledný odparek pak byl na rotační vakuové odparce sušen do konstantní hmotnosti při 50°C a 20 torr.

Vznikne bílá krystalická látka, která se bez čištění použije do dalšího stupně, $[\alpha]_{\text{D}} = -55,7^{\circ}$; $c=1,55$, methanol).

Obsah opačného enantiomeru $< 0,4\%$ - stanoveno GC na chirální koloně.

Příprava S-(-)-rivastigminu (I)

V 0,5l- trojhrdlé baňce se umístí 300 ml THF a za míchání a pod inertem (Ar nebo N₂) se k němu pomalu přidává hydrid sodný jako 60% disperze v oleji (11,3 g). Vznikne suspenze, ke které se za teploty místnosti přidá pevný S-(-)-aminofenol (46,5 g, 0,281 mol). Vznikne roztok fenolátu, ke kterému se za mírného chlazení na 15 °C přikape během 10 minut 35,7 g (0,281 mol) karbamoylchloridu. Reakce je mírně exotermní. Rychlost přikapávání se udržuje tak, aby teplota v reakční směsi nebyla vyšší než 30 °C. Po přidání se odstaví chlazení a reakční směs se nechá míchat 2 hodiny za teploty místnosti. Po této době se odpaří THF na rotační vakuové odparce. Odparek se rozmíchá mezi 200 ml 1N NaOH a 500 ml etheru. Organická vrstva se oddílí a vodný podíl se vytřepe ještě 2x 200 ml etheru. Spojené etherové vrstvy se vytřepou 1x 100 ml vody a 1x 50 ml solanky. Organický podíl se suší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a surový produkt se destiluje za vakua.

b.v. = 135-140°C při 0,1 torr

Získá se 45,6 g bezbarvého viskozního oleje, tj. 80,5% výtěžku

obsah GC 99,6%

Příprava S-(+)-rivastigmin hydrogentartrátu

45,6 g S-(-)-rivastigminu a 27,4 g kyseliny L-(+)-vinné se rozpustí za míchání při teplotě 60-70 °C ve 125 ml bezvodého ethanolu. Při této teplotě se do roztoku přidá postupně 630 ml ethylacetátu. Roztok se ponechá zchladnout na teplotu místnosti a ponechá se krystalovat při +5 °C nejméně 12 hodin. Odsaje se vyloučený bílý krystalický produkt, promyje se 100 ml ethylacetátu a suší se při 40 °C ve vakuu. Získá se 67,5 g požadovaného produktu o t.t.=125-126 °C (tj. 92,6 % teorie). ([α]_D = +5,5 °; c=5, ethanol) v optické čistotě vyšší než 99,7 % ee.

Příklad 3 Příprava S-(-)-rivastigminu (I) z opticky aktivní látky II

Příprava S-(-)-rivastigminu (I)

V 0,5-l kulaté trojhrdlé baňce se umístí 150 ml diethyletheru a za míchání a pod inertem (Ar nebo N₂) se k němu pomalu přidává hydrid sodný jako 60% disperze v oleji (0,48 g). Vznikne suspenze, ke které se za teploty místnosti přidá pevný S-(-)-aminofenol (2,0 g, 0,012 mol). Po jedné hodině míchání vznikne mírně zakalený roztok fenolátu, ke kterému se za

teploty místnosti přikape 1,53 g (0,012 mol) N-ethyl-N-methylkarbamoylchloridu v 20 ml etheru. Výsledná reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Pak se naředí 100 ml vody. Organická vrstva se oddělí a extrahuje 2x 50 ml 0,1 N roztoku NaOH. Organická fáze se extrahuje 50 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentruje se ve vakuu. Získá se 2,6 g oleje (86,6 % teorie).

Příprava S-(-)-Rivastigminu (I)

V 0,25-l kulaté trojhrdlé baňce se umístí 50 ml 1,2-dimethoxyethanu a za míchání a pod inertem (Ar nebo N₂) se v něm rozpustí při teplotě místnosti S-(-)-aminofenol (2,0 g, 0,012 mol). Pak se k výslednému roztoku přikape 1,6M roztok n-buthyllithia v hexanu (7,5 ml). Vznikne mírně zakalený roztok fenolátu, ke kterému se za teploty místnosti přikape 1,53 g (0,012 mol) N-ethyl-N-methylkarbamoylchloridu v 20 ml 1,2-dimethoxyethanu. Rozpouštědlo se odpaří na rotační vakuové odparce. Odparek se rozmíchá mezi 20 ml 1N NaOH a 50 ml etheru. Organická vrstva se oddělí a vodný podíl se vytřepe ještě 2x 20 ml etheru. Spojené etherové vrstvy se vytřepou 1x 20 ml vody a 1x 20 ml solanky. Organický podíl se suší nad bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za vakua. Získá se 1,56 g oleje (51,5 % teorie).

Příprava S-(+)-rivastigmin hydrogentartrátu

2,0 g S-(-)-rivastigminu a 1,2 g kyseliny L-(+)-vinné se rozpustí při 60 °C v 5 ml methanolu. Čirý roztok se ponechá zchladnout na teplotu místnosti a postupně se sráží acetonem (cca 50 ml). Vzniklá směs se ponechá krystalovat při +5 °C přes noc. Vyloučené krystaly se odsají přes fritu a promyjí acetonem. Suší se ve vakuu při 40 °C a získá se 2,4 g bílých krystalů (80 % teorie) o t.t. = 123-5 °C.

Příprava S-(-)-1-(3-methoxyfenyl)ethyl(dimethyl)aminu (II)

9 g S-(-)-dimethylaminofenolu (o optické čistotě 46 % ee) se rozpustí se v 50 ml DMF, přidá se za míchání 3,0 g NaOH (práškový). K suspenzi se přikape během 0,5 hod 4,1 ml methyljodidu v 10 ml DMF. Teplota uvnitř reakční směsi se udržuje do 50 °C. Výsledný roztok se zahřívá 4 hodiny na 50-60 °C. DMF se odpaří na rotační vakuové odparce. Tuhý odparek se rozmíchá mezi 50 ml ethylacetátu a 50 ml vody. Vodná vrstva se oddělí a

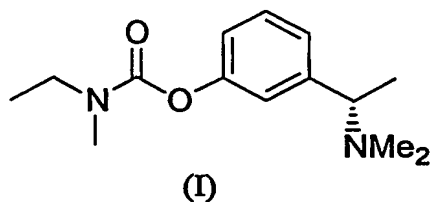
extrahuje se 2x 30 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové podíly se extrahují 50 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrují na rotační vakuové odparce. Získá se 6,2 g požadovaného produktu (63,5 % teorie) jako bezbarvého oleje ($[\alpha]_D = -17,7^\circ$; $c=2$, methanol).

Demethylace S-(-)-1-(3-methoxyfenyl)ethyl(dimethyl)aminu

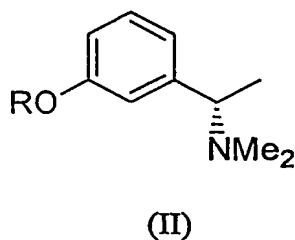
5 g S-(-)-1-(3-methoxyfenyl)ethyl(dimethyl)aminu se rozpustí v 20 ml azeotropické kyseliny bromovodíkové. Roztok se zahřívá k refluxu 10 hodin. Přebytková kyselina bromovodíková se odpaří na rotační vakuové odparce. Odparek se rozpustí v 50 ml vody. Vodný roztok se zneutralizuje 15% roztokem uhličitanu sodného a extrahuje se 3x 50 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové podíly se extrahují 1x 50 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrují se na rotační vakuové odparce. Odparek se rozpustí v minimálním množství dichlormethanu a k roztoku se přidá petrolether (100 ml). Vykřystaluje požadovaný S-(-)-aminofenol jako nažloutlá krystalická látka (3,6 g, 78,1 % teorie), $[\alpha]_D = -22,3^\circ$; $c=2$, methanol.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby (-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-N-ethyl-N-methylkarbamátu, tj. rivastigminu vzorce I

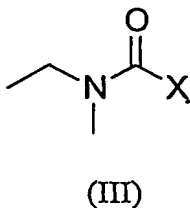


vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce II



kde R značí vodík nebo C1 až C5 alkyl,

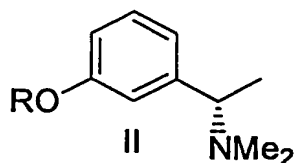
se v jednom nebo několika stupních, v nichž je zahrnuta reakce se sloučeninou obecného vzorce III



kde X je odstupující skupina,
konvertuje na (S)-rivastigmin.

2. Způsob podle nároku 1 *vyznačující se tím*, že R je vodík.
3. Způsob podle nároku 2 *vyznačující se tím*, že se sloučenina vzorce II převede na alkalickou sůl, která pak reaguje se sloučeninou vzorce III.

4. Způsob podle nároku 1 *vyznačující se tím*, že R je alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku.
5. Způsob podle nároku 4 *vyznačující se tím*, že se sloučenina vzorce II nejprve O-dealkyluje a poté se převede na sloučeninu vzorce I.
6. Opticky aktivní sloučenina s absolutní konfigurací (S) obecného vzorce II



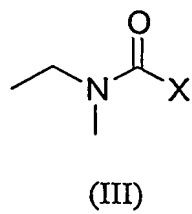
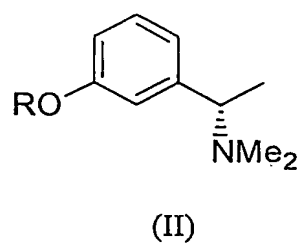
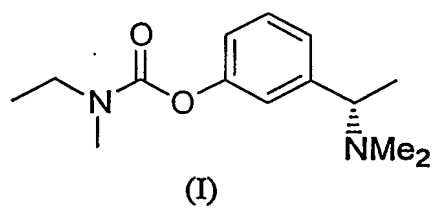
kde R má význam uvedený v nároku 1.

Anotace

Název vynálezu: Způsob výroby (-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-N-ethyl-N-methylkarbamátu

Sloučenina obecného vzorce II, kde R značí vodík nebo C1 až C5 alkyl, se v jednom nebo několika stupních, v nichž je zahrnuta reakce se sloučeninou obecného vzorce III, kde X je odstupující skupina, konvertuje na (S)-rivastigmin vzorce I.

Vzorce pro anotaci (I, II, III)



CZECH REPUBLIC

The
OFFICE OF INDUSTRIAL PROPERTY

herewith confirms that
LÉČIVA, A.S., Prague, CZ

filed on October 24, 2002

an application of the invention
file No. PV 2002 – 3555

and that the annexed disclosure and 0 drawings are identical
with the originally filed annexes of said application.

Signature - illegible
on behalf of the president: Ing. Jan Mrva

(Round official seal:)
OFFICE OF INDUSTRIAL PROPERTY
PRAGUE

(Round stamp:)
OFFICE OF INDUSTRIAL PROPERTY

A method of production of (-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-N-ethyl-N-methylcarbamate

Technical Field

The invention concerns a method of production of (-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-N-ethyl-N-methylcarbamate, also called rivastigmine.

Background Art

(-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-N-ethyl-N-methylcarbamate (hereinafter rivastigmine) is described in CS patent application No. PV 1991-4110 as a substance that induces selective inhibition of acetylcholinesterase activity in the brain. This quality along with good tolerance by the human organism, an option to serve in the form of tablets (oral efficiency) and a long-term effect predestines rivastigmine for treatment of disorders associated with the cholinergic system disorder – especially of Alzheimer's disease.

Racemic 3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-N-ethyl-N-methylcarbamate (hereinafter racemic rivastigmine), as a substance with a possible activity against Alzheimer's disease was described in EP patent 193 926. The method of its production was based on reaction of m-hydroxyphenylethyl-dimethylamine with carbamoylhalogenide.

In the cited CS application PV 1991-4110, it is demonstrated using both „in vitro“ and „in vivo“ experiments that the optically active (S)-isomer is much more effective and selective inhibitor of acetylcholinesterase than a racemic mixture of the two isomers.

In the cited application, there is described a method of preparation of rivastigmine from the racemic mixture consisting in preparation of diastereoisomeric salts with (+)-O,O-di-(p-toluy)l)-D-tartaric acid and their separation by crystallization. The (S)-enantiomer of rivastigmine was released from the obtained salt with a sodium hydroxide solution.

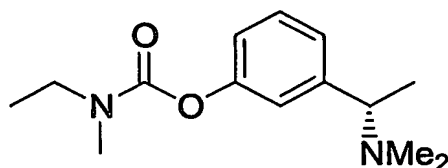
The basic technological disadvantage of this procedure is that optical resolution is performed only in the final stage of synthesis. This means that at least 50% of the prepared racemic rivastigmine (i.e. the (R)-enantiomer)) represents a useless waste; in fact, this waste is much

bigger since optical resolution never separates enantiomers quantitatively. This makes the total yield of the synthesis low and the whole process is economically disadvantageous.

It has now turned out that optically resolving the intermediate products (i.e. performing the operation in an earlier stage of production) and performing the final step with an optically active substance, permits to obtain a very good yield of (S)-rivastigmine with retaining high analytic purity.

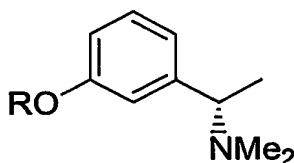
Disclosure of Invention

The subject matter of the invention is a method of production of (-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-N-ethyl-N-methylcarbamate (rivastigmine) of formula I



(I)

starting from an optically active derivative of phenylethyl(dimethyl)amine of general formula II

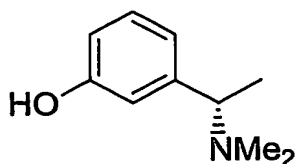


(II)

wherein R is hydrogen or a C1-C5 alkyl.

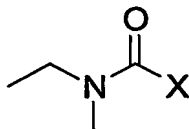
The next stage can be converting rivastigmine into its pharmaceutically acceptable salt such as for example tartrate.

It is advantageous to perform reaction with the (-)-(S)-aminophenol of formula IV



(IV)

which is converted into a phenolate with strong base in an inert solvent and which is subsequently reacted with a carbamoylhalogenide of formula III



(III)

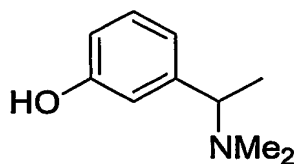
wherein X is a leaving group.

As the strong base, one can use hydrides of alkali metals such as sodium hydride or alkyl-lithium compounds, such as butyllithium. It is advantageous to use as the inert solvent some from the group of dialkylethers, such as for example tetrahydrofuran or 1,2-dimethoxyethane.

The optically active (-)-(S)-aminophenol can be obtained from an optically active (S)-phenylethyl(dimethyl)-amine formula II, wherein R is a C1-C5 alkyl, via an O-dealkylation reaction.

The O-dealkylation agent can be selected from among strong acids, such as for example hydrobromic acid, or from among boron halogenides, such as boron bromide.

Another option is to prepare a racemic aminophenol of formula V



(V)

and carry on resolving subsequently.

Resolving can be performed via separation of the stereoisomers which result from reaction with an optically active acid, such as for example (+)-(S)-camphor-10-sulfonic acid.

Examples

The subject matter of the invention is demonstrated in more detail in the following examples.

Example 1

Preparation of (S)-(-)-Rivastigmine: resolving racemic rivastigmine with (+)-O,O'-ditoluytartaric acid

49.6 g of racemic rivastigmine base are dissolved in 100 ml of methanol and a solution of 75.8 g of (+)-O,O'-ditoluytartaric acid in 200 ml of methanol is added to the solution. 150 ml of water are added to the clear solution, which is being mixed. The solution becomes turbid and starts to crystallize under cold conditions. 81.3 g of the desired salt in the form of white crystals with m.p. = 145-147 °C are obtained. The mentioned amount of the first fraction of crystals is recrystallized from a mixture of 200 ml of methanol and 100 ml of water. The second fraction of crystals (49.6 g, m.p.= 155-156°C) is obtained which is again recrystallized from the mixture (methanol : water (2:1), 200 ml). 39.0 g of the third fraction is obtained with m.p.= 159-162 °C. It is recrystallized from 150 ml of the mentioned mixture of solvents and the fourth final fraction of crystals is isolated (33.0 g, m.p.= 156-7 °C), which is 26.9% of the theoretical yield, $[\alpha]_D = +78.5^\circ$ (c=1, ethanol).

Releasing the base

The salt of S-(-)-rivastigmine with (+)-O,O'-ditoluoyltartaric acid (33.0 g) is slowly added to the well mixed mixture of 150 ml of dichloromethane and 150 ml of 1N NaOH solution. After all the solids are dissolved, the layers are separated; the dichloromethane layer is extracted twice with 100 ml of water, dried with magnesium sulfate. The solvent is evaporated in vacuo and the evaporation residue is distilled under vacuum (b.p.= 135-8 °C, 0.3 torr). 10.72 g of a colorless oil are obtained, which is 85% of the theoretical yield ($[\alpha]_D = -24.5^\circ$; c=3.5, methanol). There is 5.5% of the R-(+)-enantiomer in the sample (capillary electrophoresis).

Preparation of S-(+)-rivastigmine hydrogentartarate

9.0 g of rivastigmine base and 5.4 g of L-(+)-tartaric acid are dissolved under warm conditions and stirring in 25 ml of ethanol and the clear solution is precipitated with addition of ethylacetate (125 ml). The resulting mixture is left to cool down to +5 °C. The precipitated crystals are sucked away and washed with ethylacetate. The resulting product is 12.9 g of desired rivastigmine hydrogentartarate (i.e.. 89.6 % of the theoretical yield) with m.p.= 124-126 °C.

Example 2 Preparation of S)-(-)-rivastigmine: resolving substance V

Preparation of 1-m-(methoxyphenylethyl)dimethylamine (II, R= -Me)

0.5 l of titanil isopropoxide is slowly (5 minutes) added under inert conditions (N₂, argon) to a solution of 75.5 g of dimethylamine in 1.5 l of ethanol cooled to 10 °C in a water-ice bath, which is placed in a 6-liter three-neck flask fitted with a KPG stirrer, inlet and outlet of the inert and a thermometer, and, finally, 148.4 g of 3-methoxyacetophenone are added (5 minutes). Addition of isopropoxide is slightly exothermic. The resulting temperature of the reaction mixture after addition reaches 35 °C. The reaction mixture is then mixed at room temperature for 9 to 10 hours. During the reaction period, the mixture becomes slightly turbid. After said period, 56.6 g of sodium borohydride are slowly and carefully added to the reaction mixture. The duration of this addition is about 2 hours. The reaction mixture thickens into slurry and foams and it needs to be mixed intensively. The temperature is kept within the range from 25 °C to 30 °C by mild cooling with ice. If the reaction mixture is overcooled below 20 °C a dense, difficult-to-mix foam forms after addition of the borohydride. After the borohydride is added, the resulting white slurry is mixed for 10 to 12 hours at room temperature. Then, the supply of the inert is stopped and 800 ml of an aqueous solution of ammonium hydroxide (2:1) are slowly (over 10 minutes) poured into the reaction mixture. The resulting mixture is mixed for 20 minutes. The fine white crystals of inorganic material* are sucked away and well washed with methanol (cca 1 l). The whole alcoholic fraction is evaporated from the filtrate in a rotary vacuum evaporator (bath 40 °C, 20 torr). The evaporation residue is diluted with 1,000 ml of water and extracted with 3x 330ml of ethylacetate. The combined ethylacetate extract are washed once with 100 ml of water and extracted with 3x 200 ml of hydrochloric acid (5:2). The acidic aqueous extracts are

combined and alkalized with 20% NaOH (cca 1 l) to pH 12 up to 14 and extracted with 3x 300 ml of ethylacetate. The organic fraction is washed with 100 ml of water and 150 ml of brine. It is dried with anhydrous sodium sulfate. The desiccant is filtered off and the filtrate is evaporated to dryness in a rotary vacuum evaporator (bath 40 °C, 20 torr). The crude product is distilled and about 60 % of the desired product in the form of a colorless oil are obtained.

b.p.= 68 °C at 3 mm, 108 °C at 6 mm

Preparation of racemic 3-(1-dimethylaminoethyl)phenol (V)

94 g of 1-m-(methoxyphenylethyl)dimethylamine are dissolved in 285 ml of azeotropic hydrobromic acid and the resulting solution is refluxed under stirring using a reflux condenser for 12 hours (bath temperature 145-150 °C). During boiling, the reaction mixture darkens. The solution is then left to cool down to room temperature. Excess hydrobromic acid is evaporated using a rotary vacuum evaporator (bath temperature 45 °C, pressure in the apparatus 15 torr) and the evaporation residue is dissolved in 200 ml of water. The solution is extracted with 3x 100 ml ethylacetate. The aqueous fraction is then gradually alkalized with the saturated solution of sodium carbonate with constant stirring (foam creation). The solution becomes milky turbid and it is extracted with 3x 200 ml ethylacetate. The ethylacetate fraction is shaken out 1x with water, 1x with brine and dried with anhydrous magnesium sulfate. Activated carbon is added before filtering off the desiccant and the desiccant along with the carbon are filtered off. The solvent is evaporated using a rotary vacuum evaporator to a viscous oil, which solidifies when standing. 71.0 g of the desired product (81.9% of the theoretical yield) are obtained, which is 96.9% pure (GC).

Preparation of S-(-)-3-(1-dimethylamino)phenol via resolving the racemic aminophenol with an equimolar amount of S-(+)-camphor-10-sulfonic acid

A solution of the phenol in ethylacetate (83.5 g (0.505 mol) in 500 ml of ethylacetate) is introduced into a 1-liter round flask with a magnetic stirrer and a solution of S-(+)-camphor-10-sulfonic acid (117.4 g (0.505 mol) in 250 ml of anhydrous ethanol), prepared in warm conditions, is added. The solution is inoculated and left to stand in a refrigerator (+5 °C) overnight. Crystals of phenol camphorsulfonate start to precipitate. The precipitated crystals are sucked off through fritted glass and left to air dry overnight.

- 1) 82.2 g of white crystals with m.p. = 165-171 °C are obtained, which are dissolved in 190 ml of absolute ethanol under reflux. 380 ml of ethylacetate are added under warm conditions and crystallization is performed according to the above-mentioned procedure.
- 2) 64.1 g of white crystals with m.p. = 174-176 °C are obtained, which are dissolved in 150 ml of ethanol (absol.) under reflux and 300 ml of ethylacetate are added under warm conditions.
- 3) 56.5 g of white crystals with m.p.= 177-179 °C are obtained, which are dissolved in 130 ml of ethanol (absol.) under reflux and 260 ml of ethylacetate are added under warm conditions.
- 4) 51.6 g of white crystals with m.p.= 179-181 °C are obtained; i.e. 25.7 % of the theoretical amount.

Preparation of S-(-)-3-(1-dimethylamino)phenol via resolving the racemic aminophenol with 0.6 molar amount of S-(+)-camphor-10-sulfonic acid

100 g (0.605 mol) of the racemic aminophenol are dissolved in 600 ml of ethylacetate under stirring and reflux. A solution of S-(+)-camphor-10-sulfonic acid (84.3 g (0.363 mol) in 125 ml of anhydrous ethanol) is added under stirring at 70 °C. The solution is inoculated, left to cool down to room temperature under stirring, cooled down with brine to -10 up to -15°C and it is left to crystallize for at least 12 hours under exclusion of air humidity. The precipitated first fraction of crystals is sucked off and air dried.

- 1) 95.0 g of white crystals with m.p.=173-175 °C are obtained, which are dissolved in 175 ml of ethanol under stirring and reflux and 350 ml of ethylacetate are added at a temperature of the solution between 60-70 °C. The camphorsulfonate will start to crystallize and is left to crystallize at a temperature -5 up to -10 °C for at least 12 hours. The precipitated fraction is sucked off, washed with 2x 50 ml of ethylacetate and air dried.
- 2) 79.5 g of the second fraction with m.p. 176-178 °C are obtained, which are again recrystallized in a mixture of ethanol : ethylacetate (150 ml:300 ml) following the above specified procedure. After being washed with 2x 50 ml of ethylacetate, the product is dried freely.
- 3) 74.6 g of the third fraction with m.p.=177-179 °C are obtained; i.e. 31.0 % of the theoretical yield.

Releasing S-(-)-aminophenol (IV)

4 l of water were introduced in a 10-l thick-wall beaker with a KPG stirrer. 250 g of sodium carbonate were added and dissolved under stirring. Crystals of the camphorsulfonate (517.5 g) were added in parts under stirring. When about half of the total amount was added 2 liters of dichloromethane were added. The remainder of the camphorsulfonate was added under constant stirring. The addition period was about 0.5 hour. The resulting mixture was stirred for another 0.5 hour. Then, the layers were separated in a 10-liter separating funnel. The aqueous fraction was extracted with 2x 1.5 liter of dichloromethane. The combined organic fractions were extracted with 1.5 liter of water and dried with 600 g of anhydrous sodium sulfate. The desiccant was then filtered off and the filtrate was evaporated until dry. The resulting evaporation residue was then dried in a rotary vacuum evaporator until constant weight at 50 °C and 20 torr.

A white crystalline substance forms, which is used without purification in the next stage, $[\alpha]_D = -55.7^\circ$; $c=1.55$, methanol).

The contents of the opposite enantiomer < 0.4% - determined using GC in a chiral column.

Preparation of S-(-)-rivastigmine (I)

300 ml of THF are placed in a 0.5l-three-neck flask and sodium hydride as a 60% dispersion in oil (11.3 g) is added slowly under inert conditions (Ar or N₂) and stirring. A suspension develops, to which solid S-(-)-aminophenol (46.5 g, 0.281 mol) is added at room temperature. A solution of the phenolate forms, to which 35.7 g (0.281 mol) of carbamoylchloride are added dropwise over 10 minutes while slightly cooling down to 15 °C. The reaction is slightly exothermic. The rate of dropping is kept such that the temperature of the reaction mixture does not exceed 30 °C. After all the agent is added, the cooling system is put aside and the reaction mixture is mixed for 2 hours at room temperature. Thereafter, THF is evaporated in a rotary vacuum evaporator. The evaporation residue is partitioned between 200 ml 1N NaOH and 500 ml of ether. The organic layer is separated and the aqueous fraction is shaken with additional 2x 200 ml of ether. The combined ether layers are shaken out with 1x 100 ml water and 1x 50 ml brine. The organic fraction is dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is evaporated and the crude product is vacuum distilled.

b.p. = 135-140 °C at 0.1 torr

45.6 g of a colorless viscous oil are obtained, i.e. 80.5% of the theoretical yield.

content GC 99.6%

Preparation of S-(+)-rivastigmine hydrogentartrate

45.6 g of S-(-)-rivastigmine and 27.4 g of L-(+)-tartaric acid are dissolved in 125 of anhydrous ethanol at 60-70 °C under stirring. At this temperature, 630 ml of ethylacetate are gradually added to the solution. The solution is left to cool down to room temperature and to crystallize at +5 °C for at least 12 hours. The precipitated white crystalline product is sucked off, washed with 100 ml of ethylacetate, and vacuum dried at 40 °C. 67.5 g of the desired product with m.p.=125-126 °C (i.e. 92.6 % of the theoretical yield). ($[\alpha]_D = +5.5^\circ$; c=5, ethanol) in optical purity higher than 99.7 % ee.

Example 3 Preparation of S-(-)-rivastigmine (I) from optically active substance II

Preparation of S-(-)-rivastigmine (I)

150 ml of diethylether are placed in a 0.5l-three-neck flask and sodium hydride as a 60% dispersion in oil (0.48 g) is added slowly under inert conditions (Ar or N₂) and stirring. A suspension develops, to which solid S-(-)-aminophenol (2.0 g, 0.012 mol) is added at room temperature. After stirring for one hour, a slightly turbid solution of the phenolate forms, to which 1.53 g (0.012 mol) of N-ethyl-N-methylcarbamoylchloride in 20 ml of ether are added dropwise at room temperature. The resulting reaction mixture is stirred at room temperature for 3 hours. Thereafter, it is diluted with 100 ml of water. The organic layer is separated and extracted with 2x 50 ml of a 0.1 N NaOH solution. The organic phase is extracted with 50 ml of water, dried with anhydrous magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. 2.6 g of an oil are obtained (86.6% of the theoretical yield).

Preparation of S-(-)-Rivastigmine (I)

50 ml 1,2-dimethoxyethane are placed in a 0.25l round three-neck flask and S-(-)-aminophenol (2.0 g, 0.012 mol) is dissolved therein under stirring and under an inert (Ar or

N₂) at room temperature. Then, a 1.6M solution of n-buthyllithium in hexane (7.5 ml) is added dropwise. A slightly turbid solution of the phenolate develops, to which 1.53 g (0.012 mol) of N-ethyl-N-methylcarbamoylchloride in 20 ml of 1,2-dimethoxyethane are added dropwise at room temperature. The solvent is evaporated in a rotary vacuum evaporator. The evaporation residue is partitioned between 20 ml 1N NaOH and 50 ml of ether. The organic layer is separated and the aqueous fraction is shaken with additional 2x 20 ml of ether. The combined ether layers are shaken with 1x 20 ml water and 1x 20 ml brine. The organic fraction is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. 1.56 g of an oil are obtained (51.5% of the theoretical yield).

Preparation of S-(+)-rivastigmine hydrogentartrate

2.0 g S-(-)-rivastigmine and 1.2 g of L-(+)-tartaric acid are dissolved in 5 ml of methanol at 60 °C. The clear solution is left to cool down to room temperature and it is gradually precipitated with acetone (about 50 ml). The resulting mixture is left to crystallize at +5 °C overnight. The deposited crystals are sucked off using fritted glass and washed with acetone. They are dried in vacuo at 40 °C and 2.4 g of white crystals (80% of the theoretical yield) with m.p.= 123-5 °C are obtained.

Preparation of S-(-)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl(dimethyl)amine (II)

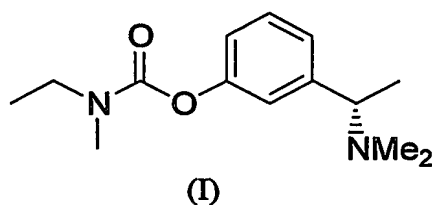
9 g of S-(-)-dimethylaminophenol (optical purity 46 % ee) are dissolved in 50 ml of DMF; 3.0 g of NaOH (powder) are added under stirring. 4.1 ml of methyl iodide in 10 ml of DMF are added to the suspension dropwise over 0.5 hour. Temperature of the reaction mixture is kept up to 50 °C. The resulting solution is heated for 4 hours at 50-60 °C. DMF is evaporated in a rotary vacuum evaporator. The solid evaporation residue is partitioned between 50 ml of ethylacetate and 50 ml of water. The water layer is separated and extracted with 2x 30 ml of ethylacetate. The combined ethylacetate fractions are extracted with 50 ml of water, dried with anhydrous magnesium sulfate, and concentrated in a rotary vacuum evaporator. 6.2 g of the desired product (63.5% of the theoretical yield) as a colorless oil are obtained ($[\alpha]_D = -17.7^\circ$; c=2, methanol).

Demethylation of S-(-)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl(dimethyl)amine

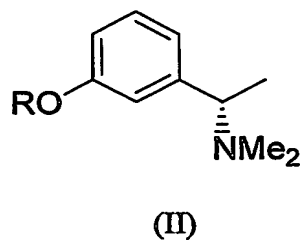
5 g of S-(-)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl(dimethyl)amine are dissolved in 20 ml of azeotropic hydrobromic acid. The solution is heated under reflux for 10 hours. Excess hydrobromic acid is evaporated in a rotary vacuum evaporator. The evaporation residue is dissolved in 50 ml of water. The aqueous solution is neutralized with a 15% solution of sodium carbonate and extracted with 3x 50 ml ethylacetate. The combined ethylacetate fractions are extracted with 1x 50 ml of water, dried with anhydrous magnesium sulfate, and concentrated in a rotary vacuum evaporator. The evaporation residue is dissolved in a minimal amount of dichloromethane and petroleum ether (100 ml) is added to the solution. The desired S-(-)-aminophenol crystallizes as a yellowish crystalline substance (3.6 g, 78.1% of the theoretical yield), $[\alpha]_D = -22.3^\circ$; $c=2$, methanol.

CLAIMS

1. A method of production of (-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-N-ethyl-N-methylcarbamate, i.e. rivastigmine of formula I

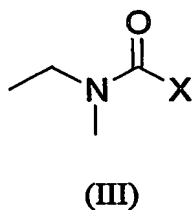


characterized in that a compound of general formula II,



wherein R stands for hydrogen or a C1 to C5 alkyl,

is, in one or several steps, which include a reaction with a compound of general formula III,

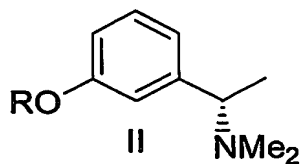


wherein X is a leaving group,

converted into (S)-rivastigmine.

2. The method according to claim 1 *characterized in that* R is hydrogen.
3. The method according to claim 2 *characterized in that* the compound of formula II is converted into an alkaline salt, which subsequently reacts with the substance of formula III.

4. The method according to claim 1 *characterized in that* R is an alkyl having 1 to 5 carbon atoms.
5. The method according to claim 4 *characterized in that* the compound of formula II is first O-dealkylated and subsequently converted to the substance of formula I.
6. The optically active substance with absolute configuration (S) of general formula II,



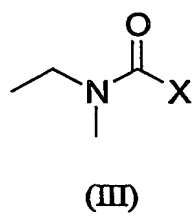
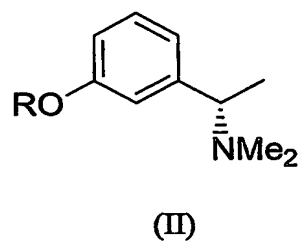
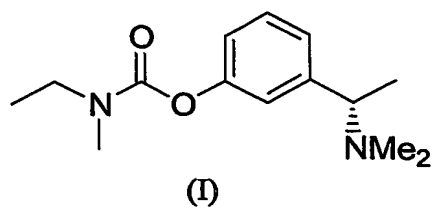
wherein R is as defined in claim 1.

Abstract

Title of Invention: A method of production of (-)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-N-ethyl-N-methylcarbamate

A substance of general formula II, wherein R stands for hydrogen or a C1 to C5 alkyl, is converted into (S)-rivastigmine of formula I in one or several steps, which include reaction with a compound of general formula III, wherein X is a leaving group.

Formulae for Abstract (I, II, III)

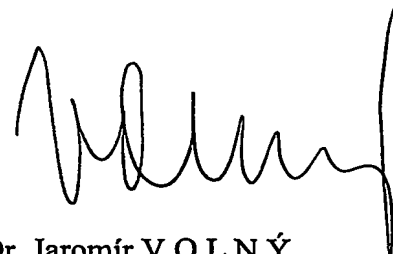


Ref. No. 3643/O3

I undersigned, certify by these presents, with reference to my status as the permanent sworn interpreter of the English language, appointed by the decree of the Ministry of Justice of the Czech Republic from November 5, 1985, Ref.No. ZT 1941/85, that the above is the true and exact translation of the document annexed hereto and written in the Czech language.

Prague, September 29, 2003




JUDr. Jaromír V O L N Ý
Sworn Interpreter